

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

1052

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Edouard COLCHER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 30 Mai 1932, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAIS CLINIQUES D'UN INHIBITEUR
DE LA MONO-AMINO-OXYDASE,
L'ISOCARBOXAZIDE DANS LE TRAITEMENT
DE LA DOULEUR DE L'ANGINE DE POITRINE

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Edouard C O L C H E R
Né le 30 Mai 1932 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

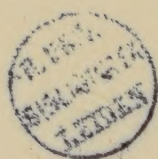
-:-

ESSAIS CLINIQUES D'UN INHIBITEUR DE LA
MONOAMINO-OXYDASE, L'ISOCARBOXAZIDE
DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR DE
L'ANGINE DE POITRINE

-:-

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.
Anatomie DELMAS (A)
Anatomie pathologique DELARUE (J)
Anesthésiologie BAUMANN (J)
Bactériologie FASQUELLE (R)
Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education
physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker) REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)
..... (Beaujon SICARD (A)
..... (Cochin QUENU (J)
Cliniques chirurgicales
..... (Hôtel-Dieu PATEL
..... (Saint-Antoine GOSSET (J)
..... (Salpêtrière MOULONGUET (P)
CORDIER (G)
LORTAT-JACOB
LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et
orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique
et réparatrice (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais) de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal) LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca) FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

**II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. BUSSEY (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p. DENOIX (P) MATHE (G) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Carcinologie	
Dermato-syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (TUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

MM.

Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phthisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
Clinique médicale	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(DOMART (A)	et puéricul-	
	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

in memoriam

A ma Mère

in memoriam

A ma Femme

A mes Enfants

A ma Famille

A mes Beaux-Parents

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MOUQUIN,
Professeur de Clinique Cardiologique
à l'Hôpital Broussais,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre
profond respect.

A notre Maître le Docteur Jean FACQUET

Professeur au Collège de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré cette
thèse et aidé dans sa
réalisation.

Qu'il trouve ici, l'expres-
sion de toute notre reconnais-
sance.

A Monsieur le Docteur Pierre COLVEZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur Jacques ISRAEL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur Marc NIVET

Assistant des Hôpitaux de Paris

En remerciement de leurs précieux conseils

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur Agrégé BOUVRAIN

Monsieur le Docteur BOUDREAU (in memoriam)

Monsieur le Docteur MICHON

Monsieur le Docteur LAFITTE

Monsieur le Docteur LE BEAU

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Hommage respectueux

ESSAIS CLINIQUES D'UN INHIBITEUR
DE LA MONO-AMINO-OXYDASE,
L'ISOCARBOXAZIDE, DANS LE TRAITEMENT DE
LA DOULEUR DE L'ANGINE DE POITRINE

-:-

Nous suivrons pour cette étude le plan suivant :

Chapitre I - Historique

Différents inhibiteurs de la monoamino - oxydase.

Chapitre II - Rapide étude expérimentale de l'isocarboxazide

Chapitre III - Résultats déjà obtenus par l'isocarboxazide.

Les incidents et accidents de ce traitement.

Chapitre IV - Observations personnelles (tableau)

A - Discussion de la méthode

B - Choix des mala des

C - Résultats

D - Incidents et Accidents

Chapitre V - Hypothèse sur le mode d'action

Conclusions.

CHAPITRE I

-:-

A/ Historique.

Dans l'étude des tuberculostatiques, on expérimenta différents dérivés de l'hydrazide, l'un des premiers utilisés fut l'iproniazide. Mais, provoquant de nombreux troubles, il fut rapidement abandonné au profit de l'isoniazide.

Quelques années plus tard, on reprit cette iproniazide et on s'aperçut de ses propriétés psychoanaleptiques (CRANE et KLINE 1957).

En 1957, CESARMAN (1) de Mexico, découvrit par hasard que l'iproniazide était un médicament très efficace de la douleur dans l'angine de poitrine, la dose utilisée était de 150 mg par jour. L'amélioration se produisait dans environ 80 p. cent des cas.

Cette découverte empirique fut confirmée de tous côtés par COSSIO, MASTER, SCHWEIZER, et de nombreux autres auteurs.

En France, WELTI, WIART, GODEAU, FACQUET (2), sur une série de 20 cas, retrouvent une amélioration spectaculaire chez 9 malades, une amélioration franche chez 6 autres. JOUVE et collaborateurs, FROMENT et collaborateurs publient des résultats du même ordre.

ABAZA et ROETHLISBERGER (3), SOLIGNAC (4) publient des mises au point thérapeutiques.

La grande majorité des auteurs pensent que l'iproniazide n'est qu'un médicament symptomatique de la douleur angineuse, ne modifie pas le cours de la maladie coronarienne (infarctus survenant en cours de traitement), ne modifie pas l'électrocardiogramme.

Mais l'iproniazide a aussi une action importante sur la pression artérielle, signalée par tous les auteurs. Cette action hypotensive peut être considérée comme utile, au moins chez les hypertendus, en ce qu'elle a pour conséquence une diminution du travail du coeur, donc des nécessités considérables d'irrigation du myocarde.

D'autre part, cette hypotension qui s'accroît beaucoup en orthostatisme, peut avoir des conséquences défavorables :

- troubles fonctionnels sérieux, qui ont fait arrêter cette thérapeutique : vertiges, pertes de connaissance, qui ne manquent pas d'inquiéter fortement ces malades.

- En principe, le débit coronarien est directement proportionnel à la pression artérielle moyenne. Donc, en cas d'hypotension, le débit coronarien doit s'abaisser, ce qui est fâcheux chez des sujets ayant un système artériel coronarien en mauvais état; en réalité, cette chute de pression artérielle peut ne pas avoir de conséquence, s'il y a en même temps une chute des résistances artériolaires coronariennes. Mais il n'y a aucun moyen actuellement de savoir si cette chute existe réellement et on peut supposer que dans l'angor l'état anatomique du système coronarien rend plus difficile à

réaliser cette chute de résistance. Cette baisse de pression artérielle pourrait donc être une cause d'aggravation de l'angor, provoquer un infarctus ou un accident subit.

- En pratique, il ne semble pas que cette hypotension soit aussi néfaste qu'on pourrait le craindre. Toutefois, plusieurs observations de WELTI-FACQUET ont montré qu'un malade remarquablement amélioré par l'iproniazide pouvait, même en restant prudent faire un infarctus ou mourir subitement.

D'autres inconvénients à l'emploi de l'iproniazide ont été décrits :

- stimulation psychique et physique exagérée.;

- symptômes neuro-végétatifs: impuissance, constipation, sueurs;

- paresthésies, fatigabilité des membres inférieurs (comme avec l'isoniazide);

- enfin, certains auteurs ont décrit des cas d'ictère, certes rares, mais graves dans une notable proportion. Ceci est très discuté.

En résumé, l'iproniazide, premier inhibiteur de la monoaminoxydase utilisé en thérapeutique, a une action réelle, quoique différée sur l'angine de poitrine, tout en ne modifiant pas l'évolution de la maladie coronarienne et en provoquant des phénomènes secondaires gênants.

On peut remédier de 2 façons à ces phénomènes secondaires : - donner des doses plus faibles et utiliser d'autres inhibiteurs de la mono-amino-oxydase.

Des auteurs américains SHOSHKES, ROTHFELD (5) et collaborateurs ont essayé de traiter des angineux avec de petites doses d'iproniazide : 50 mg par jour en 2 prises, puis 25 mg par jour. Ils ont utilisé la méthode du "double blind" examinant tous les 15 jours leurs 23 malades, parmi lesquels 19 sont hypertendus, 18 ont une insuffisance cardiaque.

Pendant les deux premiers mois le placebo donne :

- 15 p. cent d'excellents résultats.

- 15 p. cent de bons résultats

et l'iproniazide :

- 64 p. cent d'excellents résultats

- 3 p. cent de bons résultats

L'effet sur la pression artérielle se manifeste chez 40 p. cent des malades le 2ème mois; un seul cas est sévère. (Les auteurs notent des réactions secondaires chez 20 p. cent des malades sous placebo).

Les auteurs pouvaient donc conclure à un excellent effet dans plus des 2/3 des cas à un effet d'accumulation certain, à un effet hypotenseur faible.

Sur 11 malades qui poursuivirent le traitement à la petite dose de 25 mg, 9 s'en trouvèrent bien, 2 durent revenir à la dose de 50 mg.

ABAZA et ROETHLISBERGER, SOLIGNAC, WARREMBOURG et PAUCHANT (6) recommandent aussi l'emploi de petites doses et d'augmenter

seulement si nécessaire.

B/ On peut aussi chercher dans la série des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase des produits doués d'une même action antalgique, mais à moindre action hypotensive.

De nombreux produits ont été expérimentés:
- le nialamide ou Nisonicotinoyl-N' (B(N Benzylcarboxamido)éthyl) hydrazine, spécialisé en France sous le nom de niamide. Il est utilisé, à la dose de 75 à 150 mg pro die par de nombreux auteurs parmi lesquels CESARMAN, RIVIER (8), JOUVE, WINDSOR et ZARCO (7). L'effet psycho-analeptique et antalgique dans l'angor est comparable à celui de l'iproniazide, quoique le nialamide soit plus faiblement inhibiteur de la mono-aminoxydase. C'est un médicament bien supporté, mais provoquant quand même de petits incidents, notamment hypotension orthostatique (FOURNY, SEGAL et Mme SEGAL (9) qui traitent une série d'états dépressifs à des doses de 100 à 200 mg) dans environ 1/4 des cas.

- le chlorhydrate de 1-pioaloyl-2-benzylhydrazine, spécialisé aux U.S.A. sous le nom de tersavid a été expérimenté par de nombreux auteurs Anglo-saxons, parmi lesquels ABRAMS (10), LEWIS et BECKER, GRIFFITHS (11) et Européens, RIVIER et DUCHOSAL, FACQUET WELTI, LATOUR, PUECH HEURTAULT et SIRERE (12). Ce produit ne provoquerait ni euphorie ni hypotension artérielle. Il est utilisé à la dose de départ de 150 mg et l'on monte jusqu'à 300, voire 400 mg. FACQUET WELTI ont l'expérience personnelle cependant d'une quinzaine de malades avec de médiocres résultats.

- la phénelzine ou W. 15-544 (-phényléthylhydrazine dihydrogen sulfate) n'est utilisé aux U.S.A. qu'en psychiatrie.

- le JB 516, phénylisopropylhydrazine, ou catron est un médicament fortement hypotenseur, étudié dans le traitement de l'hypertension artérielle à la dose de 12 à 24 mg par jour. C'est un très puissant inhibiteur de la mono-amino-oxydase. Il est efficace dans l'angine de poitrine, mais justiciable des mêmes critiques que l'iproniazide.

Dans l'ensemble, ces dérivés ont donné dans l'angor des résultats comparables. Il est intéressant de rechercher ceux qui présentent le moins d'inconvénients, dont le relevé a été fait de façon détaillée dans la thèse de ROETHLISBERGER (13) inspirée par ABAZA. Ces produits font partie d'une "classe pharmacologique originale" (PERRAULT 14) encore en pleine étude.

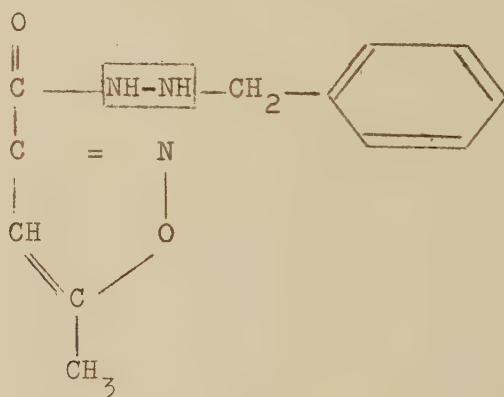
CHAPITRE II

-:-

Personnellement nous nous sommes intéressé depuis quelques mois à un autre inhibiteur de la mono-amino-oxydase l'isocarboxazide, spécialisé aux U.S.A. sous le nom de "marplan".

A/ Caractères physico-chimiques

C'est une hydrazine disubstituée (15)
le 1 benzyl 2 (5 méthyl-3 isoxazobylcarbonyl)
hydrazine ou Ro5-083I ou isocarboxazide



C'est une substance cristalline, blanche, inodore. Elle est très peu soluble dans l'eau, peu dans l'alcool, le propylène glycol et la glycérine, ce qui rend difficile la préparation de solutions injectables, donc l'expérimentation.

- Elle est instable à la chaleur, détruite par les alcalis, n'est pas sensible à la lumière, aux oxydants, ni aux acides.

B/ Etude expérimentale.

1) Toxicité

a) la toxicité aiguë est atteinte à des doses considérables

b) toxicité subaiguë

. le Lapin recevant 15 mg par kilog de poids d'isocarboxazide en injection sous-cutanée meurt le 24 ème jour;

à la dose de 5mg/kg, il devient agressif et maigrit.

. Le Singe supporte 20 mg par jour, per os pendant deux semaines sans intolérance.

. chez le Chien, la dose de 10 mg/kg provoque un amaigrissement et de l'anorexie, puis il redevient normal. Il existe une baisse de l'hématocrite, la formule leucocytaire reste normale.

c) Toxicité chronique

. Le Rat recevant 2,5 mg/kg pendant 6 mois n'a aucun signe d'intolérance

. La croissance des mâles est retardée à 5 mg/kg

Nous remercions les laboratoires Hoffmann-Laroche qui nous ont fourni le médicament

. La croissance dans les 2 sexes est inhibée à 10 mg/kg

2/ Métabolisme

Des études comparatives avec du carbone marqué ont montré chez la Souris, une absorption et une élimination de l'isocarboxazide plus rapide que celle de l'iproniazide.

3/ Inhibition de la mono-amino-oxydase

L'inhibition provoquée par l'isocarboxazide est plus élevée que celle provoquée par l'iproniazide:

- 6 fois plus in vitro

- 30 fois plus in vivo (inhibition de la MAO par un homogénat de cerveau)

- le taux de sérotonine du cerveau est plus important après isocarboxazide qu'après iproniazide. Après injection intraparentérale d'une dose unique d'isocarboxazide à des rats, les valeurs d'inhibition de la MAO passent de 85 p. cent à la 2ème heure à 7 p. cent après 25 jours.

4/ Effets sur le système nerveux central

Chez la Souris, l'isocarboxazide potentialise les effets existants du 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine dans l'organisme ;

- potentialise les effets excitants de la dihydroxyphénylanine, que l'on rapproche d'une augmentation de la teneur du cerveau en noradrénaline.

- inhibe le ptosis provoqué par la réserpine.

5/ Action sur le système cardio-vasculaire

- Chez le Rat, l'injection intra-veineuse porovoque une chute de la pression artérielle importante, mais brève.

- Chez le Chien, on n'obtient pas de chute tensionnelle. Les effets de la sérotonine

de l'adrénaline

de l'acétylcholine

de l'occlusion de la carotide

et de la stimulation centrale du X

sur la pression artérielle restent les mêmes.

En conclusion - L'isocarboxazide, plus puissant inhibiteur de la M A O que l'iproniazide, peut donc être utilisé à doses moindres: 20 à 30 mg par jour contre 75 à 150 mg ie plus souvent.

Ce médicament a été utilisé à 2 fins essentielles : traitement des états dépressifs et traitement des douleurs d'angine de poitrine.

Enfin, des essais ont été faits sur des douleurs rhumatismales, notamment dans la polyarthrite chronique évolutive.

CHAPITRE III

-:-

A/ Résultats déjà obtenus par l'isocarboxazide dans l'angine de poitrine.

B/ Les incidents et accidents rapportés.

A/ Les publications sur ce sujet sont encore peu nombreuses.

Les expérimentations des laboratoires Hoffmann-Laroche donnent 76 p. cent de bons résultats.

I. - ABRAMS, LEWIS et BECKER (10) ont traité 27 malades, 12 hommes et 15 femmes, dont l'âge variait de 46 à 86 ans, pendant 1 à 16 semaines, à la dose habituelle de 10 à 20 mg parfois 30 mg par jour.

Sur les 23 malades traités plus de 2 semaines, les auteurs jugent le résultat:

- excellent dans 11 cas
- bon dans 5 cas
- médiocre ou nul dans 7 cas
- 13 malades ont reçu un placebo
- 7 améliorés par l'isocarboxazide, souffrent à nouveau.
- 3 restent améliorés
- 2 améliorés par le placebo, souffrent avec le médicament.
- un malade ne voyait pas la différence.

Les auteurs jugeaient de l'efficacité du traitement en fonction du nombre des crises

d'angor, du nombre de dragées de trinitrine consommées, de l'aptitude à l'effort. Le résultat était défini excellent quand la douleur ne "posait plus de problème au malade".

- bon quand le résultat était favorable mais incomplet. Les auteurs admettent 16 bons résultats, soit 69 p. cent.

II - OBLATH et GRIFFITHS (11) traitent 31 malades, 21 hommes et 10 femmes atteints d'angine de poitrine d'étiologies variées. Ils utilisent des doses de 15 à 30 mg par jour. La durée du traitement varie de 1 à 9 mois.

L'amélioration fut notable chez 19 malades, modeste chez 4 autres.

Les malades se sentaient plus alertes, leur activité pouvait être plus importante.

Les auteurs ont aussi noté des améliorations électriques: 4 fois sur 6 malades, à l'ECG au repos.

3 tests d'efforts redeviennent normaux après 3 mois.

III - BLOOM (16) étudie une série de 12 malades sévèrement atteints, tous ayant fait un infarctus du myocarde. Le résultat fut excellent dans 10 cas, attesté surtout par la très notable diminution de la consommation de trinitrine.

IV - MURPHY et BARDER (17) traitent 34 malades, dont 10 ont eu un infarctus du myocarde à la dose de début de 60 mg (ce qui lui vaut un fort pourcentage d'incidents) puis

de 30 mg. Ils obtiennent 2/3 d'améliorations.

V - L'une des études les plus intéressantes a été publiée par TRAVIS WINDSOR et PEDRO ZARCO (6) qui ont essayé simultanément, sur 4 séries de malades, 4 inhibiteurs de la MAO

- phénelzine
- JB 516 ou catron
- nialamide
- isocarboxazide

Tous leurs patients sont de vieux angineux ayant essayé sans succès de nombreux traitements.

Comme les autres auteurs, WINDSOR et ZARCO ne leur permettent pendant la durée de l'essai que la trinitrine (leur interdisant notamment les médications nitrées-retard).

15 malades ont été traités par l'isocarboxazide parmi eux, 6 ont eu un infarctus du myocarde dans les antécédents.

A la dose de 30 mg/jour, il y a 12 succès immédiats (soit 80 p. cent) 10 succès durables (66,6 p. cent)

Les auteurs notent aussi un fait curieux: l'amélioration d'un cas de maladie de Raynaud, alors qu'aucun résultat n'est obtenu sur la claudication intermittente de l'artérite des membres inférieurs (ce dernier fait confirmé par de nombreux auteurs).

Les autres inhibiteurs de la MAO employés ont donné des résultats, dans l'ensemble, identiques.

VI - En France, LATOUR, PUECH, HEURTAULT et SIRERE (12) ont traité 12 malades à l'isocarboxazide (en même temps que 50 autres au tersavid). Leurs résultats sont bons dans environ 70 p. cent des cas. Ils pensent que la menace d'infarctus, ou l'infarctus récent, sont les contre-indications alors que les autres auteurs traitent indifféremment toutes les angines de poitrine.

B/ Incidents et accidents décrits

1 - Une intéressante étude sur les incidents produits par l'isocarboxazide est celle de MOSER, BRODOFF, BATRAN et MILLER (18) puisqu'ils ont essayé ce médicament comme traitement de l'hypertension artérielle.

- 31 Malades sont hospitalisés pendant 9 mois ;

Ils sont soumis d'abord à un placebo pendant 6 semaines, puis reçoivent de l'isocarboxazide. La tension artérielle moyenne passe de 18/10 après placebo à 14,9/8,2 après traitement sur 16 cas retenus.

- 12 malades sont traités de façon ambulatoire.

Les auteurs ne notent aucune action sur la vision, ni dysurie ni constipation importante.

Ils concluent qu'on peut considérer l'isocarboxazide comme un hypotenseur modéré, et surtout comme un potentialisateur de l'action hypotensive du chlorothiazide (comme tous les inhibiteurs de la M A O).

L'association à la réserpine donne des résultats variables parfois accentuant ses effets, parfois les neutralisant. Des examens hématologiques des fonctions hépatiques et rénales ne montrent pas de toxicité de ce produit. Par contre, augmentation de l'appétit, insomnie, constipation légère, ne sont pas rares.

Enfin, ils constatent des cas d'hypotension orthostatique.

II - Dans la série d'ABRAMS, pendant la durée de son étude :

a) 3 malades meurent d'infarctus âgés de 57,75 et 86 ans.

2 font un ictus (67 et 72 ans). Peut-être peut-on incriminer l'hypotension orthostatique.

b) 13 malades se plaignent d'effets secondaires

- 3 d'hypotension orthostatique avec syncopes
- 3 de vertiges
- 4 de faiblesse
- enfin, euphorie, bouche sèche, tremblements sont signalés.

III - OBLATH et GRIFFITHS, signalent surtout:

- la stimulation psychique et physique, qui constitue un danger si le malade augmente son activité rapidement
- dans un cas, une prise de poids
- quelques cas de tremblements, nausées, à la dose de 40 mg par jour.

Par contre, il ne trouvent pas d'hypotension orthostatique: les examens hématologiques, hépa-

tiques, rénaux sont normaux.

IV - Dans la série de BLOOM, aucun signe d'intolérance ni de toxicité.

V - MURPHY et BORDER, qui commencent le traitement à la dose de 60 mg/jour, constatent dans les 2/3 des cas des incidents: vertiges hypotension, insomnie.

VI - WINDSOR et ZARCO sur 15 malades, notent

- 3 cas d'hypotension orthostatique gênante

- 1 cas de gonflement des lèvres

- 1 cas avec sensation de bouche sèche

- 1 cas où apparurent des douleurs de l'hypocondre droit sans aucun autre signe clinique ni para-clinique qui cédèrent à l'arrêt de l'isocarboxazide.

VII - LATOUR, PUECH, HEURTAULT et SIRERE ne signalent pas d'intolérance. Pour eux, il faut surtout respecter les contre-indications et éviter une activité plus grande du malade.

VIII - Enfin, plusieurs séries de malades atteints de dépression ont été traités par isocarboxazide.

FOURNIAL (19) et collaborateurs ont traité 52 déprimés à la dose de 30 à 40 mg/jour. Ils notent de l'insomnie, cédant bien à l'amobarbital, une baisse légère de T.A. au début.

RISER, GAYRAL (20) et collaborateurs traitant 64 déprimés trouvent 3 cas d'hypotension orthostatique. Les bilans hépatiques, urinaires, hématologiques pratiqués régulièrement ne montrent pas d'anomalie.

Dans l'ensemble, l'isocarboxazide semble provoquer nettement moins d'incidents que l'iproniazide. Cependant, l'ensemble des auteurs relève des cas d'hypotension, surtout en position debout, une stimulation psychique et physique qui n'est pas toujours souhaitée et des incidents mineurs :

- bouche sèche
- constipation
- insomnie
- sensation de dérobement des jambes, attribuée par certains à un déficit en vitamine B6, comme avec l'isoniazide.

-:-

CHAPITRE IV

--

OBSERVATIONS PERSONNELLES

--

A/ Une des difficultés dans l'étude d'un produit destiné à améliorer un angineux est que l'angor est un phénomène subjectif, donc qu'il faudra s'en tenir pour juger de la médication à l'interrogatoire du malade.

L'idéal serait de pouvoir choisir des malades à la fois assez intelligents pour bien analyser leurs sensations et peu accessibles à la suggestion.

D'autre part, l'angor est influencé par quantité de facteurs tels que :

- activité plus ou moins grande
- repas plus ou moins abondants
- vie plus ou moins sujette à des émotions,
- variation de la température etc...;

Le plus important de ces facteurs peut-être.

Il faudrait donc que pendant l'expérimentation les malades mènent une vie sensiblement analogue à celle qu'ils menaient auparavant, ce qui est impossible à obtenir en dehors de l'hospitalisation.

L'angine de poitrine évolue en général par

poussées (ILAN) gênant davantage le malade par périodes de quelques semaines ou quelques mois, puis, souvent spontanément, on assiste à une amélioration et le malade revient à un état comparable à celui d'avant la poussée, quoiqu'un peu aggravé. Mais il existe une certaine stabilité qui va durer des mois ou des années jusqu'à une nouvelle poussée. Celle-ci peut naturellement aboutir à un infarctus ou à la mort subite.

Pour éviter quelques unes de ces difficultés on a volontiers recours aux U.S.A. à la méthode "doublement aveugle", qui fait alterner médicament et placebo suivant un plan que seul connaît le directeur de l'expérience, ce qui permet d'éviter le "facteur personnel" du médecin.

Dans le cas de l'angor, cette méthode peut être critiquable, car insuffisante :

- elle ne tient pas compte de différences essentielles dans l'expérimentation, notamment des conditions de température, de mode de vie, etc...

- elle est d'interprétation très difficile sinon impossible avec des produits comme les inhibiteurs de la M A O dont l'action n'est pas immédiate mais progressive, et se prolonge plus ou moins longtemps après suppression du traitement en remplacement du placebo.

Il y a donc une sorte de chevauchement entre les périodes où le malade reçoit un médicament et celles où il reçoit un placebo.

On peut tourner la difficulté en prenant connaissance de travaux consacrés à l'influence d'un simple placebo sur l'angor.

COLE, KAYE et GRIFFITHS (21) ont fait l'essai de médicaments antiangineux (d'efficacité limitée, comme l'a prouvé cette expérimentation, mais ce n'est pas là l'intérêt principal de ce travail) : trinitrine-retard, théophyllinate de calcium, chlorpromazine.

Les malades subissaient une période de contrôle initiale sans autre traitement que la trinitrine, puis, pendant 2 ans, application de la méthode doublement aveugle: médicament actif, placebo, périodes de contrôle.

Les $3/4$ des malades au moins ne furent pas jugés aptes à permettre une évaluation objective de l'activité du traitement 17 malades furent encore éliminés après traitement. Il ne resta que 24 malades. Des courbes furent dressées, portant le nombre de crises en ordonnée, le temps en abscisse.

Or chez 14 malades, quel qu'ait été l'ordre dans lequel on donnait placebo et médicament présumé actif, une courbe analogue fut trouvée, avec une pente initiale traduisant une amélioration dont la durée parfois longue (5 à 21 semaines) était mise en évidence par un plateau.

Le fait frappant est donc que près des $2/3$ des malades quoi qu'on leur ait donné, ont été améliorés, ceci étant bien mis en évidence par les périodes de contrôle. Cet effet fut obtenu parce que les rapports entre malades (sélectionnés pour une surveillance spéciale) et médecins étaient excellents. Les auteurs font une revue des publications américaines sur ce sujet.

- MASTER et collaborateurs pensent que toute nouvelle thérapeutique peut améliorer un angor, que tout médicament a :

- une action pharmacologique

- un effet placebo tenant au besoin du malade, au médecin.

. SEECHER (21 bis) dans un travail considérable sur 1000 malades, trouve dans 35,2 p. cent des cas (- ou - 2 p. cent) le placebo efficace (1955)

- EVANS et MOGLE (1935) avaient trouvé le placebo efficace dans 38 p. cent des cas.

Ces travaux semblent donc montrer que l'effet favorable d'un placebo peut se rencontrer chez 30 à 40 p. cent des malades.

Donc, tout médicament qui donnerait une amélioration nette chez plus de 40 p. cent des malades pourrait être considéré comme efficace.

Beaucoup d'auteurs, d'ailleurs (dont WELTI FACQUET) ne sont pas en faveur d'une influence aussi considérable du placebo.

B/ Choix des malades

Notre étude porte sur 42 malades. 28 de ceux-ci sont suivis à la consultation du Centre de Cardiologie de l'Hôpital Tenon (Docteurs FACQUET ET WELTI, COLVEL, NIVET ISRAEL), et parmi eux plusieurs ont été hospitalisés.

- 14 sont des malades suivis en ville.

Tous étaient des angineux connus, la plupart ayant reçu auparavant le traitement hati-

tuel, sédatifs, khelline, dérivés nitrés retard, 16 d'entre eux ont un traitement anticoagulant efficace. Plusieurs autres ont reçu des anticoagulants auparavant.

Il fut demandé aux malades de remplir des fiches (voir fac-similé) hebdomadaire précisant l'horaire, l'intensité, la durée des crises, le nombre de dragées de trinitrine nécessaire, les circonstances atmosphériques, les occupations, les émotions ou chocs. En réalité, peu de malades le firent avec régularité. Fait paradoxal, on obtint plus de précisions de la part des malades continuant à avoir une activité ou tenant à reprendre la leur.

Pour certains malades, ces fiches ont permis de comparer l'effet du traitement avec des essais faits un an auparavant (par exemple avec l'iproniazide).

L'examen clinique, lors des consultations, cherchait à déterminer l'évolution de l'angor et les incidents possibles du traitement: euphorie, insomnie, troubles mictionnels, troubles du transit et surtout hypotension. La tension artérielle était prise sur le malade couché, puis debout.

Les électrocardiogrammes faits régulièrement ne montrèrent pas dans l'ensemble de modifications, sauf dans deux cas.

Des examens complémentaires furent pratiqués :

- chez les malades recevant des anticoagulants, on vérifia que les doses n'étaient pas influencées par l'isocarboxazide.

- des numérations globulaires, des examens de la fonction hépatique, de la fonction

rénale, furent pratiqués systématiquement chez les malades hospitalisés.

1 - La dose totale de médicament prise dans la journée.

2 - La température minima et maxima indiquée par le journal (-3 et + 10) par exemple à défaut de mentionner l'un des qualificatifs suivants : très froid, froid, doux, chaud, très chaud.

Signaler le cas échéant, vent ou vent fort.

3 - de 0 à 24 heures, minuit à minuit.

4 - Tout ce qui précède et paraît avoir provoqué la douleur, marche, effort, émotion, toilette, etc... Noter chacune des crises.

5 - Intensité croissante de 1 à 4; 1 = crise légère, 2 = crise d'intensité moyenne, 3 = crise forte, 4 = crise très forte, indiquer la durée de la crise si elle a été très prolongée.

6 - Indiquer ici si on a pris 1 ou 2 dragées de NATIROSE ou de TRINITRINE ou davantage.

7 - Indiquer ici les particularités de la journée: travail habituel, sorties, cinéma, repas plus abondants, etc...

8 - Vue d'ensemble sur la semaine et les événements heureux malheureux ou inattendus, qui ont pu survenir: indispositions (asthme, bronchite,) soucis familiaux, surmenage etc...

1) - Nombre et sexe.

- 42 malades donc furent traités, dont 28 hommes et 14 femmes.

2) Age

- Leur âge moyen est de 63,9 ans
- Les âges extrêmes 44 et 94 ans.
- 6 ont entre 44 et 50 ans
- 10 ont de 50 à 60 ans
- 13 ont de 60 à 70 ans
- 10 ont de 70 à 80 ans
- 3 ont plus de 80 ans

3) Essai de classification de ces angors :

a) - 3 malades ont une atteinte aortique

- . une insuffisance aortique (qui fut compliquée de maladie d'Osler)
- . deux retrécissements aortiques

b) - Parmi les 39 autres malades, qui ont un angor coronarien, nous avons isolé 6 cas en phase aiguë :

- . 2 états de mal angineux
- . 4 venant de faire un infarctus

Les 33 autres avaient un angor chronique le plus souvent sévère :

- 6 avaient commencé leur maladie coronarienne par un infarctus du myocarde
- 6 avaient fait un infarctus au cours de l'évolution.
- 7 avaient des signes électrocardiographiques de coronarite :

Année Mois Semaine du Lundi au Dimanche

Nom Prénom N° Dossier Médicament
Autres médicaments

Jour	(1) dose	(2) température:heure ext. et vent de 0 à 24 heures	(4) crises circonstances d'apparition	(5) intensité de 1 à 4	(6) dragées	(7) événements de la journée

(8) Vie menée pendant la semaine

- 4 spontanément
- 2 à l'effort
- 1 contrôlé durant une crise
- 13 avaient un électrocardiogramme normal ou présentant des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (3 cas) ou de bloc auriculo-ventriculaire (1 cas) ou de bloc de branche droit (2 cas).

d) Pour l'ensemble des malades nous avons retenu 12 cas d'hypertension artérielle. D'autres avaient des antécédents d'hypertension.

C/ Résultats

Nous avons tenté de résumer ces 42 observations en un tableau récapitulatif, en jugeant de l'action du médicament sur :

- la diminution du nombre des crises d'angor d'effort;
- des crises d'angor de decubitus
- la diminution de la consommation de trinitrine;
- l'augmentation d'activité possible

Nous essaierons maintenant de préciser :

1. Le temps au bout duquel agit l'isocarbozazide.
2. Le temps pendant lequel se maintient cette amélioration après arrêt du traitement.
3. L'effet de la reprise du traitement

4. Les résultats globaux enfin, en détaillant quelques observations caractéristiques.

1) L'action de l'isocarboxazide est assez lente, l'accumulation du produit permet une action se prolongeant après arrêt de son administration. La dose employée (20 à 30 mg/jour, c'est à dire 2 à 3 comprimés) ne joue pas sur la rapidité de l'action, car des doses plus importantes n'ont eu qu'un effet semblable:

- l'amélioration fut très rapide (24 h) chez 2 malades
- chez 7 autres, elle fut nette en 3 à 4 jours
- chez 10, dans les 8 jours
- chez 11 malades, entre 8 et 15 jours
- chez 3 malades entre 15 jours et 3 semaines
- chez 9 malades, il n'y eut aucune amélioration.

Dans 90 p. cent des améliorations, celle-ci se produit donc en moins de 15 jours.

Le plus souvent, l'amélioration (c'est-à-dire une diminution du nombre des crises) est légère la première semaine, se confirme la deuxième semaine.

Si l'on essaie ce traitement sans succès pendant 2 semaines, il est inutile de continuer, il est très probable qu'il est inefficace.

2) Après arrêt du traitement, nous avons

observé 14 cas de rechute (sur 20 cas d'arrêt) (1) cette rechute survint après une durée variable, 15 à 20 jours en moyenne après cessation de l'isocarboxazide. Ce "temps de latence" ne nous a pas semblé proportionnel à la durée du traitement.

A titre d'exemple, un malade reste 20 jours sans crise après avoir subi 25 jours de traitement, alors qu'un autre après 80 jours de traitement, ne resta que 11 jours sans crise.

3) Lors de la reprise de l'isocarboxazide, l'effet en est plus rapide, de 2 à 3 jours à 1 semaine. Cette amélioration est d'autant plus rapide que le traitement a été interrompu peu de temps.

Chez 11 malades sur ces 12, le traitement fut repris avec succès (parfois seulement momentané, puisque l'un d'entre eux fit par la suite un infarctus).

Chez 3 malades, l'isocarboxazide fut interrompu et repris à plusieurs reprises (3 et 4 fois) chaque arrêt voyait les crises réapparaître.

4) Les résultats globaux nous ont permis de constater que l'amélioration portait d'abord sur les crises d'angor de decubitus (nous y avons compris les crises de primodecubitus) et que la proportion était plus importante:

(1) Cet arrêt du traitement se faisait pour des causes variables :

- manque de médicament
- amélioration et arrêt décidé par le malade de son propre chef
- ou bien parfois prescrit pour vérifier l'évolution.

- 23 malades avaient des crises nocturnes
- 20 les virent disparaître

Dans l'ensemble :

a) 9 échecs sont nets sur 42 malades, soit 22 p. cent auxquels nous ajoutons 4 infarctus survenus en cours d'évolution, dont 1 mortel (après une période d'un ou plusieurs mois d'amélioration). Au total donc 13 échecs, dont 2 morts, soit 31 p. cent par excès

b) 29 ont été améliorés sur 42, de façon durable soit 69 p. cent.

5) Nous illustrerons de quelques observations les résultats détaillés :

a) Les échecs

- parmi ceux-ci un cas d'intolérance chez une grande neurotonique (malaises très mal définis).

- 6 échecs ont été constatés sur 12 malades atteints d'angor chronique et ayant un antécédent d'infarctus du myocarde.

A ce type de malade se rattache notre observation n°3 : Mme S... Germaine, 63 ans hypertendue ancienne, présente un angor d'effort depuis 1954 (dossier n° 9958).

En 1959 (avril) elle fait un infarctus postero-latéral, un traitement anticoagulant est poursuivi jusqu'en décembre 1959. Depuis les crises d'effort deviennent plus fréquentes, pour les plus petits efforts ménagers, dès sa sortie dehors. Pas d'angor de decubitus.

A l'examen le 28.I.1960, on constate une T.A. à 19-10 pas de signes d'insuffisance cardiaque, pas de diabète. Cholestérol: 2,95 %/°°. On poursuit les anticoagulants et un traitement sédatif. Les crises repren -

nent (3 à 4 par jour). En novembre 1960, un nouvel essai d'iproniazide l'améliore en 6 jours, mais apparaissent diarrhée et hypotension orthostatique qui obligent à cesser à nouveau ce traitement cependant très efficace, alors que l'isocarboxazide a échoué.

4 malades furent d'abord améliorés, puis firent un infarctus (dont un mortel).

Observation n° 23 - Monsieur C.. 53 ans, ayant fait à 14 ans une crise de rhumatisme articulaire aigu, présente un retrécissement aortique. Depuis 1956, il fait des crises douloureuses précordiales à l'effort. Aggravation en 1958 : crise en primodecubitus.

La T.A. est normale, gros souffle systolique en écharpe pas de calcifications en scolie, cholestérol à 3,10 g. E.C.G. : T. plat en VL.

Un traitement anticoagulant, puis l'iproniazide, sont sans effet notable (quoiqu'une légère amélioration se soit produite qui a persisté avec un placebo).

Pendant l'année 1960 apparaissent des crises de decubitus.

Le 25.I.1961, il est mis à 30 mg/jour d'isocarboxazide. Les crises de decubitus disparaissent dans les premiers jours, la marche est peu facilitée (en 15 jours) l'amélioration est très nette 1 mois après.

On constate : constipation; légère euphorie :

T.A. à 12-7 couché, 11-7 debout

On continue depuis avril 1961 à 20 mg/jour.

En juillet 1961, souffre à nouveau, passe à 30 mg par jour.

En août 1961, fait un infarctus

Des essais avec LBC 217, puis RO4/I634, sont sans effet. L'angor persiste inchangé, l'obligeant à réduire son activité à quelques pas chez elle. Les crises cèdent toujours bien à la trinitrine (3 à 5 par jour).

Elle est mise le 6 mars 1961 à 20 mg/jour d'isocarboxazide pendant 2 semaines. Aucune modification de la symptomatologie. L'ECG reste inchangé.

- séquelle d'infarctus postérieur en D_2 D_3

V_F

- aplatissement de T en D_1 et V_2

Notre observation n° 10 (dossier 90I6) est de même type. Monsieur L... Marcel a 55 ans. En 1958 il a fait un infarctus postéro-diaphragmatique, survenu chez un obèse hypertendu. Un angor d'effort apparaît et s'accroît, aggravé d'une périarthrite scapulo-humérale gauche.

- Hypercholestérolémie à 3,80 g.

Un traitement anticoagulant efficace, un régime amaigrissant (12 kg sur 92 en un an), un traitement sédatif, sont sans effet. Les crises surviennent à la marche, à la toilette puis en decubitus rarement. Sont essayés successivement : tersavid, associé aux anticoagulants et au repos, sans résultat.

- anticoagulant et repos sans effet

- isocarboxazide (30 mg/jour) pendant 2 semaines en avril 1960. Il continue de faire

environ 2 crises par jour,

- l'iproniazide l'améliore très spectaculairement à partir du 10ème jour, mais doit être cessé à cause d'une diarrhée.

b) les améliorations importantes :

- 12 malades, soit 28,5 p. cent ont été et restent très améliorés.

Parmi eux se trouvent :

- un infarctus menaçant
- un infarctus récent
- un infarctus ancien
- 9 angors chroniques

Observation n° 24

Madame D.. 78 ans, se plaint de crises d'angor, à l'effort, peu nombreuses, depuis octobre 1960.

Le 20.I.1961 apparaissent des douleurs précordiales très pénibles, fréquentes, sans cause, l'obligeant à croquer 5 dragées de trinitrine par jour.

A l'examen le 24.I.1961 : T.A. 20/11 - bruit de galop, coeur à 90. A L'ECG: image de lésion postéro- inférieure avec décalage supérieur de ST en D3-VF et image en miroir en D₁, V₁, V₆. Elle est mise au repos et à l'isocarboxazide (30 mg/jour) sans autre traitement.

Les crises disparaissent dans les 24 heures, elle n'a plus besoin par la suite de prendre

de trinitrine.

Elle prend 30 mg d'isocarboxazide 10 jours, puis 15 mg/jour une semaine sur deux.

Le 17.4.1961 elle présente une tachycardie à 100 avec bruit de galop, sa T.A. est de 19-9 couchée, 17-9 debout, mais surtout le tracé ECG montre une disparition des signes coronariens notés le 24.I.1961. Elle continue depuis l'isocarboxazide une semaine sur deux et reçoit de la digitaline. Elle ne présente plus de crises depuis.(août 1961)

Observation n° 35 - Elle est encore trop récente pour être probante, mais cependant intéressante :

Monsieur S... 44 ans est hypertendu depuis 1953.

Il présente les premiers jours de juin 1961 des crises douloureuses précordiales, d'abord aux efforts, puis la nuit (3 crises par nuit). On constate à l'ECG un infarctus antérieur.

Après repos au lit et anticoagulants, les douleurs persistent. Un essai d'isocarboxazide pendant 8 jours à 30 mg/jour reste sans effet. L'association anticoagulants-isocarboxazide-repos réel (le malade était hospitalisé) est efficace. Il peut se lever début août, marche un peu, sans faire de crises (2 petites crises en une semaine au lieu de 3 par nuit). Il a pu sortir et rentrer chez lui (où il est au repos) était dans le même état en septembre 1961, continuant le même traitement. La T.A. est restée stable (18-11). Isolément, le traitement anticoagulant ni le traitement antalgique (isocarboxazide) n'avaient réussi. L'association

eut un effet rapide (en 3 à 4 jours).

Observation n° 2 : Monsieur B... 66 ans;
présente des crises d'angor depuis 1953. Sa
T.A., son ECG, sont normaux.

En septembre 1960, une recrudescence provoque 3 à 4 crises pénibles par jour, à l'effort et au décubitus. Il consomme environ 6 trinitrine par jour. L'ECG est encore normal

Le 23/12/60 mis à l'isocarboxazide 20 mg pendant 34 jours l'effet est très spectaculaire en 10 jours, supprimant les crises sauf à l'effort important, entraînant de l'insomnie, de la constipation, quelques vertiges. La T.A. est stable (12/8) debout et couché. Après arrêt de 15 jours, les douleurs reprennent, à nouveau calmées (en 3 jours) par la prise de 10 et 20 mg par jour, en alternance, d'isocarboxazide.

Se sentant bien, il arrête à nouveau le 12.4.1961 reprend le 7.5.1961 son travail (peu fatigant.). Une crise matinale réapparaît. Il reprend alors de l'isocarboxazide, 10 et 20 mg en alternance, puis 20 mg/jour. Un nouvel arrêt provoque la réapparition, un mois après, de petites crises le matin.

Il reprend 20 mg d'isocarboxazide par jour, et va bien depuis 2 mois, s'interdisant tout effort important et tout excès. Parfois, accuse quelques vertiges à cette dose, alors que la T.A. reste aux mêmes chiffres.

c) des améliorations modérées partielles ont été retrouvées chez 17 malades

Observations n° 7 - (dossier n° 17061)

Monsieur C... 51 ans, a fait en juin 1959

un infarctus postéro-diaphragmatique et une complication du traitement anticoagulant (gros hématome après piquûre).

Les crises douloureuses apparaissent en automne 1959, à l'effort d'abord, 3 à 5 jours au froid, puis la nuit,

- en décembre 1959, un essai est tenté avec l'iproniazide, qui l'améliore; mais en février 1961 malgré ce traitement, les crises redeviennent nombreuses et des incidents surviennent : hypotension orthostatique, constipation, dysurie.

- en mars 1960, un essai de tersavid est prometteur, un mois, puis à nouveau en mai 1960 les crises angineuses redeviennent nombreuses.

A ce malade neurotonique, coléreux, on donne sans succès du procalmadiol. Il est moins bien durant l'hiver, fait des crises après marche lente de 50 mètres. Un traitement anticoagulant est à nouveau entrepris et continué depuis. En février 1961, on commence l'isocarboxazide, qu'il n'a pas interrompu depuis à la dose de 30 mg/jour.

Il va mieux au bout de 10 jours, les crises de decubitus disparaissent, persistent à l'effort (avec une meilleure tolérance). Peut marcher 200 mètres sans souffrir. Les E.C.G. ne montrent que les séquelles de son infarctus.

Il ne persiste donc qu'un angor d'effort encore qu'il dise pouvoir avoir une activité sexuelle normale sans inconvénient malgré et sa maladie et le traitement).

Observation n° 15 (dossier n° 14.257) - Monsieur G... 48 ans a fait en 1957 une hémiparésie gauche à la suite de laquelle il a complètement récupéré.

En novembre 1960, il ressent des douleurs précordiales quand il s'énervé (il a un métier de bureau avec importantes responsabilités). En Janvier 1961, les crises deviennent plus fréquentes, malgré le repos au lit et la mise aux anticoagulants.

On constate le 1er février 1961 à l'ECG une ischémie sous-épicardique latérale et apicale. Il est alors hospitalisé; on continue les antivitamines K et l'on donne 30 mg d'isocarboxazide par jour. A ce moment, il faisait 2 à 3 crises par jour et une crise nocturne. En 6 à 7 jours, les crises nocturnes disparaissent, il ne fait qu'une crise matinale. Il sort le 25.II.61 reprend son travail fin mars 1961. Il arrête l'isocarboxazide début avril 1961, après 10 semaines de traitement et continue les anticoagulants. L'amélioration se confirme. Il peut marcher lentement, faire un travail de bureau. En août 1961, il signale quelques crises (2 à 3 par semaine). Sa T.A. est restée stable.

Observations n° 20 (dossier n° 5017)

Monsieur U... 71 ans, est un hypertendu ancien, présentant un angor d'effort depuis 1953, avec recrudescence en 1959. En décembre 1959, il fait un infarctus postéro-diaphragmatique. Le traitement anticoagulant ne sera pas poursuivi après la sortie de l'hôpital, mais repris en 1961.

Il fait donc en 1960, 2 à 3 crises d'effort par jour cédant à 2 dragées de trinitrine. L'iproniazide a un assez bon résultat, mais un important oedème des membres inférieurs se produit, qui cesse à l'arrêt du médicament. Le 20/3/1961, on commence l'isocarboxazide à 20 mg/jour, une

amélioration modérée se produit en huit jours, lui permettant des efforts plus importants : marcher 200 mètres, travailler un peu à son métier de coiffeur.

Un E.C.G. après effort modéré reste identique aux précédents, montrant les séquelles de son infarctus. En Août 1961, son état reste stable, sans incident de traitement.

d) Les modifications électrocardiographiques.

Comme la plupart des auteurs ayant utilisé les inhibiteurs de la M A O, nous avons constaté que ces médicaments n'ont aucune action sur l'ECG, ni sur l'évolution de la maladie coronarienne. Dans 2 cas cependant l'ECG fut amélioré. Le premier a été décrit plus haut.

Observation n° 17 (dossier n° 7858).

Madame L... 75 ans, est une hypertendue connue depuis 1956. Elle présente des crises d'angor d'effort et de decubitus depuis 1958, avec à l'ECG des signes d'ischémie sous-épicaudique antérieure étendue. Traitement habituel : repos, sédatifs, trinitrine.

Revue en décembre 1960, elle présente toujours des crises à l'effort et spontanément (alors qu'elle a une activité ménagère très réduite).

Elle est mise à 20 mg d'isocarboxazide en décembre 1960, alors qu'il existait à ce moment à l'ECG des troubles de la repolarisation en D_1 (T faiblement positif) V_L

V₃ V₄ V₅ (T plat ou négatif). En quelques jours, la crise de primodecubitus disparaît. Le 13.I.1961, elle passe à 10 mg/jour, alors que sa T.A. a baissé de 17/9 à 16/8 et 15/8 debout.

Le 10.11.1961 - des crises douloureuses sont survenues (dûes aussi au fait qu'elle a augmenté son activité). On passe à 20 mg/jour.

Le 17.3.1961, les douleurs ont complètement disparu. Les ECG des 10.11.1961 et 17.3.1961 sont identiques : la repolarisation est normale en D₁ V_L V₃ V₄ et V₅. On arrête alors le traitement.

2 mois après, réapparition progressive des crises qui ne cèdent pas à une nouvelle administration d'isocarboxazide durant un mois. Ces crises surviennent surtout le soir; le 16.6.1961, crise violente avec tachycardie: on constate un infarctus. La malade, voulant rester chez elle, refuse les anticoagulants, l'évolution spontanée est favorable, elle reprend ses activités en août 1961, les crises d'angor, d'effort et de decubitus cèdent à nouveau à l'administration d'isocarboxazide.

D/ Incidents et accidents du traitement.

1) - Sur l'ensemble des malades, nous avons constaté :

- pour ceux qui avaient un traitement anticoagulant, les doses nécessaires pour qu'il soit efficace n'étaient pas modifiées par l'isocarboxazide,

- les numérations globulaires-formules sanguines n'étaient pas modifiées,

- les examens de la fonction hépatique pratiqués chez les malades hospitalisés étaient normaux.

2) - Les incidents les plus fréquents sont bénins, rencontrés chez 10 malades et s'additionnant souvent :

- constipation, cédant par la suite;
- insomnie, cédant aux barbituriques qu'emploient souvent déjà ces malades âgés,
- dysurie chez un malade, les examens des fonctions rénales étant normaux,
- fatigue des jambes, sans aucun signe neurologique.

Nous n'avons pas prescrit de vitamine B6 .

- chez un malade, difficultés d'éjaculation
- chez plusieurs malades, au début du traitement, l'euphorie est nette, mais ne persiste pas.

La stimulation physique et psychique causée par le médicament peut par contre être responsable d'une activité trop importante pour l'état des coronaires, et c'est là un danger majeur. Il est important de persuader les malades ne ressentant plus de crises de n'augmenter que très progressivement leur activité physique et d'éviter les émotions (2 malades, par exemple, font des crises en regardant la télévision).

Dans un de nos cas, la stimulation fut réelle au point d'augmenter les possibilités génitales chez un homme de 51 ans anxieux et déprimé.

3) - La complication majeure du traitement à rechercher systématiquement, est l'hypotension orthostatique. Chez plusieurs malades, les chiffres de pression artérielle ont baissé au début du traitement sans troubles fonctionnels et sont revenus à leur niveau primitif. Chez une malade, des malaises ont fait arrêter le traitement, sans qu'on ait constaté d'hypotension. Elle avait une dissociation auriculo-ventriculaire.

2 observations d'hypotension orthostatique indiscutable ont été notées, un autre cas est discutable.

Observation n° 9

Madame C... 65 ans, est porteuse d'un gros souffle systolique, piaulant, en écharpe, interprété comme un retrécissement aortique .

Depuis 1957, elle a des douleurs précordiales à l'effort, exagérées en 1960. Depuis décembre 1960, elle reçoit de l'isocarboxazide (30 mg/jour) associé par périodes au LBC 317. L'amélioration est lente (après une amélioration plus nette au début)

La malade accusait des vertiges, de petits malaises, sans que les chiffres de TA constatés à la consultation aient varié (14/9, 15/9). A la fin de mai 1961, elle cesse l'isocarboxazide.

Les crises angineuses reprennent 20 jours après, ce qui motive la reprise du médicament à 30 mg/jour.

Mais, très améliorée, elle fait une lipothymie constatée par une voisine, après

s'être penchée en avant dans son jardin. Vue le lendemain à la consultation (juillet 1961), la T.A. était de 12,8. 3 jours après le traitement arrêté, elle était de 13/9, puis 14/9. Les douleurs précordiales ont reparu après arrêt de l'isocarboxazide, alors que les vertiges ont disparu, quoique n'ayant pas vérifié les chiffres de T.A. au moment des malaises, nous pensons qu'il s'agit bien d'hypotension orthostatique.

Observation n° 42 (dossier n° 14.967)

Monsieur M... 54 ans, est hypertendu depuis 1935 (T.A. jusqu'à 24/15).

Des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche sont notés depuis 1955. Depuis mars 1960, douleurs précordiales d'effort, alors que la T.A. est à 26/15. Des examens très complets de la fonction rénale sont normaux. Un traitement anticoagulant est institué, sans plus de résultat que les sédatifs associés.

Accentuation de l'angor en août 1960

Le 4.3. 1961 faisant des crises au moindre effort, très nerveux, il appelle son médecin à son chevet.

Le repos, la digitaline, un diurétique (l'hygroton), l'isocarboxazide à la dose de 20 mg/jour, puis 30 mg/jour, provoquent la sédation des douleurs. La marche redevient possible.

Le 1.6.1961, dit n'avoir plus de crises, mais des vertiges au lever.

La T.A. couché est à 19,5/9,5 : debout 12/8, puis 8/6 : On espace l'hygroton, on diminue l'isocarboxazide à 25 mg/jour soit

2 comprimés 1/2.

Le 11.7.1961 la T.A. est à 20,5/9.5 couché 15/8 debout. Il ne ressent plus de vertiges, faisant attention à ne pas faire de mouvements brusques.

Il est certain, comme l'avaient remarqué MOSER, BRODOFF, BATRAN et MILLER, que l'isocarboxazide augmente l'action hypotensive des diurétiques du type chlorothiazide, comme l'avaient signalé les auteurs utilisant l'iproniazide.

Nous pensons qu'il est de bonne règle, en début de traitement, de vérifier souvent la T.A. debout, en même temps que couché. Il faut craindre les complications vasculaires d'une baisse brutale de tension, heureusement rare avec l'isocarboxazide.

CHAPITRE V

-:-

HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION DE L'ISO-CARBOXAZIDE.

-:-

L'administration de ce médicament diminue dans plus des $2/3$ des cas la fréquence et l'intensité des crises d'angine de poitrine, comme avec les autres inhibiteurs de la M A O. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer ce fait.

Nous n'avons rien à apporter dans ce domaine. Nous résumerons les principales hypothèses, d'après des mises au point de WINDSOR et ZARCO, GRIFFITHS (27), PER-RAULT et surtout PLETSCHER (22).

1) La M A O - Cet enzyme provoque la destructions de diverses mono-amines, notamment l'adrénaline, la noradrénaline, la sérotonine, les transformant en dérivés inactifs. C'est un enzyme très stable, largement répandu dans des tissus tels que rein, cerveau, vaisseaux, intestin, placenta, mais on en trouve peu dans les muscles, très peu dans le coeur (DAVISON (23))

2) Les inhibiteurs de la M A O permettent donc l'accumulation des catécholamines, surtout dans le cerveau. On n'a pu prouver que l'iproniazide ait un effet direct sur la concentration des catécholamines dans le myocarde.

Expérimentations - Elles ont été très nombreuses.

Relevons parmi elles :

. CRUMPTON (24) a prouvé chez le Chien que la sérotonine a une action coronaro-dilatatrice, augmentant le débit, et augmentant proportionnellement moins le travail du ventricule gauche.

. GERTNER aurait montré que la perfusion d'iproniazide dans le ganglion cervical supérieur bloque la transmission synoptique.

. CHRYSOHOU et BING (25) étudiant l'effet des inhibiteurs de la M A O sur l'accumulation des catécholamines dans le coeur, reprennent la préparation coeur - poumon de STARLING, qui avait constaté la diminution d'activité du coeur. REIN, puis PIUNUTI, ont découvert que l'addition du foie au circuit permet de diminuer la consommation d'oxygène du coeur, ceci serait dû à une diminution de l'élimination des catécholamines, le même résultat étant produit par l'addition de noradrénaline et de dopamine.

In vivo, l'injection d'iproniazide, puis de DOPA (précurseur de la noradrénaline) provoque une augmentation de la concentration des catécholamines dans le coeur. La réserpine diminuerait cette concentration.

. ZBINDEN (26) provoque expérimentalement des infarctus chez des Rats en les traitant par l'isoprotérenol. Traités préalablement par de l'isocarboxazide, ces Rats présenteraient de moindres lésions histologiques.

De très nombreuses expériences ont été faites pour tenter d'éclaircir le rôle des inhibiteurs de la M A O, de préciser le rôle de la noradrénaline, de la sérotonine. Aucune hypothèse n'a encore été adoptée :

a) les expériences de placebo de SHOSHKES permettent d'éliminer l'élément psychique;

b) l'effet stimulant sur le système nerveux central a été jugé important par certains. Mais des malades sont soulagés alors qu'ils restent déprimés.

c) Un blocage ganglionnaire a été invoqué, notamment par CESARMAN, mais les signes en sont inconstants. La sécheresse de la bouche, la constipation, la dysurie font penser à un blocage parasympathique, mais l'hypotension, l'inhibition de l'éjaculation, évoquent un blocage du sympathique.

d) l'effet vasodilatateur coronarien de la sérotonine, de la noradrénaline, dont la concentration est augmentée a des partisans. Mais (MASTER) les ECG restent identiques ce qui n'est pas en faveur d'une amélioration de la circulation coronarienne.

e) Effet d'épargne de la consommation d'oxygène.

f) La M A O détruisant de nombreux acides aminés par exemple la tryptamine, l'utilisation des inhibiteurs a permis de révéler des dérivés aminés produits par décarboxylation des acides aminés, dont l'étude sera peut-être fructueuse.

CONCLUSIONS

-:-

De nombreux auteurs, à la suite de CESAR-MAN, ont reconnu à l'iproniazide des effets favorables sur la douleur de l'angine de poitrine, mais aussi des incidents d'intolérance à type surtout d'hypotension.

Nous avons étudié l'action d'un autre inhibiteur de la mono-amino-oxydase, l'isocarboxazide, sur 42 malades suivis par les médecins du Centre de Cardiologie de l'hôpital Tenon, soit à la consultation, soit en ville.

I°- 33 avaient un angor chronique sévère.

- sur 12 ayant un antécédent d'infarctus :

6 sont améliorés de façon durable

5 voient leur état inchangé

1 meurt 2 mois après, à l'âge de 72 ans.

- sur 7 malades ayant des signes électriques de coronarite

6 sont améliorés

1 infarctus survient sous traitement.

- Parmi les 14 autres malades,

10 sont améliorés

1 meurt d'infarctus à 78 ans

3 ne ressentent aucun changement (dont 1 qu'on ne peut juger puisque le traitement fut très bref).

2° - 9 malades avaient des angors d'origines diverses.

- 3 d'entre eux, présentant une lésion aortique, furent améliorés, mais l'un d'eux fit, secondairement un infarctus.

2 Malades dans l'état d'infarctus menaçant tirent un bénéfice du traitement, mais l'un fait secondairement un infarctus et accusant des douleurs persistantes sont améliorés.

Au total donc - Sur 33 angors chroniques, nous avons constaté :

22 améliorations, soit 66,6 p. cent des cas et 11 échecs dont 2 morts.

- Sur 9 angors "divers" :

7 améliorations et 2 infarctus secondaires.

Sur 42 malades :

- 29 améliorations, soit 69 p. cent

- 9 échecs, soit 22 p. cent

4 infarctus après amélioration d'un ou plusieurs mois, soit 9 p. cent.

Nous pouvons donc conclure que l'isocarboxazide a un effet réel sur la douleur angineuse dans au moins 2/3 des cas.

Son action est différée (une semaine environ) et se prolonge après arrêt de son administration.

Elle n'agit pas sur l'évolution de la maladie coronarienne, et doit donc s'associer aux thérapeutiques habituelles (surtout les anticoagulants) en sachant que l'association aux diurétiques peut provoquer d'importantes chutes de tension artérielle.

La dose utile varie de 15 à 30 mg, soit un comprimé 1/2 à 3 comprimés répartis dans la journée.

L'isocarboxazide a provoqué des accidents bénins, mais aussi 2 cas d'hypotension orthostatique. Dans l'un nous dûmes arrêter le traitement.

L'indication majeure est l'angor grave, invalidant, avec crises de decubitus, sur lesquelles l'isocarboxazide a une très bonne action (20 améliorations sur 23).

Nous avons aussi administré de l'isocarboxazide à des malades venant de faire un infarctus, indication discutée.

A condition de prendre les précautions habituelles ces malades peuvent en tirer profit.

Comme avec tous les inhibiteurs de la M A O, il faut empêcher les malades d'augmenter leur activité, ou du moins le faire de façon progressive et mesurée, car le signal d'alarme, la crise douloureuse, se manifeste plus tardivement.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

JEAN LENEGRÉ :

Athérosclérose coronarienne

N° spécial de la Revue du Praticien
1958.

. Une bibliographie complète concernant l'iproniazide se trouve dans la thèse de P.A. ROETHLIBERGER et l'article de A. ABAZA et P.A. ROETHLIBERGER. Presse médicale du 21 Mai-28 Mai 1960.

. Le numéro de décembre 1960 de l'American Journal of Cardiology contient un symposium sur les inhibiteurs du M A O.

1 - CESARMAN

Serendiptia y angina de pecho, informe preliminar sobre un ballazo terapeutico.

Arch.Institute Cardiologica Mexico
Sept.Oct. 1957, 27,563

2 - J.S. WELTI, J.P. WIART, P. GODEAU et J. FACQUET

Traitement de l'angine de poitrine par l'iproniazide.

Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris n°7 et 8
1959, P. 268-275

J.S. WELTI et J. FACQUET

Traitement de l'angine de poitrine par l'iproniazide.

Le Semaine thérapeutique n° 8, octobre
1959, pages 697-699

3 - A. ABAZA et P.A. ROETHLISBERGER

L'iproniazide et les autres inhibiteurs
de la M A O dans le traitement de l'angine
de poitrine.

La presse Med. 21 Mai et 28 Mai 1960

4 - H. SOLIGNAC

L'iproniazide inhibiteur de la M A O
Son emploi en psychiatrie et en
cardiologie

Revue du Praticien Tome X n° 7 1.3.60
p. 773 et suivantes

5 - SHOSTER, ROTHFELD, BECKER, FINKELSTEIN,
SMITH and WACHTEL

Iproniazid in angins pectoris. A double
blind study -

Circulation, july 1959 20.17

6 - WAREMBOURG et PAUCHAUT.

Utilisation thérapeutique de l'iproniazide
dans l'angine de poitrine.

Feuillets du Praticien juin 1961 p.249
et suivantes.

7 - T. WINDSOR et P. ZARCO

Amine oxydase inhibitrice and angina
pectoris

Angiology, 11 - 1 (part 2) 67-75 (fév.
1960)

8 - J.L. RIVIER

L'utilisation de l'iproniazide et de
substances analogues dans le traitement
de l'angine de poitrine.

Rev.Med.Suisse..Romande déc 1959 79,834

9 - FOURNY, SEGAL et Mme SEGAL

Résultats du traitement d'états dépressifs
par la nialamide.

Toulouse Médical, fev 1961

- 10 - W.B. ABRAMS, D.W. LEWIS and M.C. BECKER
Preliminary report on marplan and RO₄
I634 in the treatment of angina pectoris.
American Journal of cardiology may 1960
- 11 - OBLATH
Therapy of angina pectoris with RO5
O838/M a M A O inhibitor et GRIFFITHS
M A O inhibitors
Circulation 22 - 1156 1960, les 2
auteurs ont collaboré à la même série
de malades.
- 12 - LATOUR, PUECH, HERTAULT et SIRERE
Le traitement de l'angine de poitrine
par les inhibiteurs de la M A O (Tersa-
vid et marplan).
Séance de la Société des Sciences
Médicales de Montpellier et du Sud-
Ouest du 3 Mars 1961.
Compte rendu Presse Médicale du 7 Oct.
1961, p. 1821
- 13 - P.A. ROETHLISBERGER
Thèse Paris 1960
- 14 - M. PERRAULT
Les inhibiteurs de la M A O
Revue du Praticien T.X. n° 33 du 21.
12.1960 page 3595 et suivantes.
- 15 - Documentation des laboratoires Hoff-
mann-Laroche sur le RO5-O83I juin 1960
- 16 - N. BLOOM
The treatment of angina pectoris with
marplan.
Virginia medical monthly (87,23,1960)

- 17 - MURPHY and BARDEN
Congrès de Rome, volume A p. 121
- 18 - MOSER, BRODOFF, BATRAN, MILLER
Experience with isocarboxazid in
the treatment of hypertension
J.A.M.A. 29-7-1961 p. 276 et suiv.
- 19 - FOURNIAL et coll.
Société de neuropsychiatrie de Bordeaux
et du Sud-Ouest
- 20 - RISER, GAYRAL et coll.
Essai de l'isocarboxazide dans le traitement des déprimeurs.
Toulouse médical, octobre 1960 (séance du 24.4.60 de la Société de neurologie et de psychiatrie de Toulouse et du Sud-Ouest)
- 21 - S.L. COLE, H. KAYE and G.C. GRIFFITHS
Essai de médicaments antiangineux
Circulation vol. XV 1957 p. 405-413
- 21 bis - BECKER
The powerful placebo
J.A.M.A. 159 1602 1955
- 22 - PLETSCHER et coll.
Sur le mécanisme d'action des dérivés de l'hydrazine dans l'angor
Congrès de Rome, p. 1093
- 23 - DAVISON
Physiological role of M A O
Physiological reviews, vol. 38 oct 1958
- 24 - CRUMPTON et coll
Serotonin and dynamics of the heart
Conference on amine oxidase inhibitors
New York Academy of Sciences 20-22 Nov. 1958

- 25 - CHRYSOHOU and BING
Accumulation des catécholamines dans
le coeur
Effets des inhibiteurs de la M A O
American Journal of Cardiology déc.
1960
(Symposium sur les inhibiteurs de la
M A O)
- 26 - ZBINDEN
Inhibition of experimental myocardial
necrosis by the M A O inhibitor isocarbo-
xazid
American Heart Journ 60,450,3 Sept.
1960
- 27 - GRIFFITHS
Introduction - Symposium sur les inhi-
biteurs des M A O
American Journ.of Cardiology déc 1960

Signalons enfin une intéressante mise
au point sur la sérotonine :

- P. GUILLEMAN
La sérotonine, son rôle physiologique
ses antagonistes.
Revue du Praticien tome IX n° 28 du
1er novembre 1959 p. 3043 et suivantes.

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

